

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

51

Int. Cl.

C 07 d; 99/10

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl. 12 p. 4/01

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2051 474

Aktenzeichen: P 20 51 474 3

Anmeldetag: 20. Oktober 1970

Offenlegungstag: 6. Mai 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

28. Oktober 1969

7. Mai 1970

33

Land:

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

871976

35590

54

Bezeichnung:

Heterocyclische Verbindungen, ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

E. R. Squibb & Sons Inc., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter:

Jung, E., Dr.-Chem. Dr. phil., Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.,  
Schirdewahn, J., Dipl.-Phys. Dr. rer. nat.,  
Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Krapcho, John, Somerset, N. J. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

=RN 33216-62-5

F VII

AN

B 10

S. 24

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**BEST AVAILABLE COPY**

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG  
DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS  
DIPL.-PHYS. DR. JÜRGEN SCHIRDEWAHN  
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 23.  
CLEMENSSTRASSE 30  
TELEFON 345067  
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MON  
TELEX 5-29686

2051474

u.Z.: F 639 C (vdB/k)

20. Oktober 1970

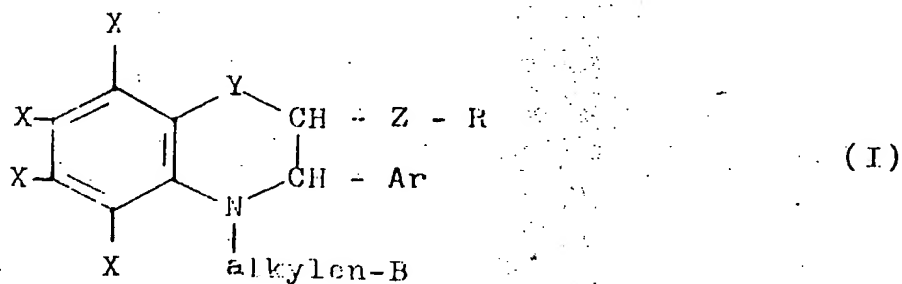
Case 871,976-S

E.R. Squibb & Sons, Inc.  
New York, N.Y., V.St.A.

" Heterocyclische Verbindungen, ihre Salze, Verfahren zu ihrer  
Herstellung und ihre Verwendung "

Prioritäten : 28. Oktober 1969, V.St.A., Nr. 871 976 und  
7. Mai 1970, V.St.A., Nr. 35 590

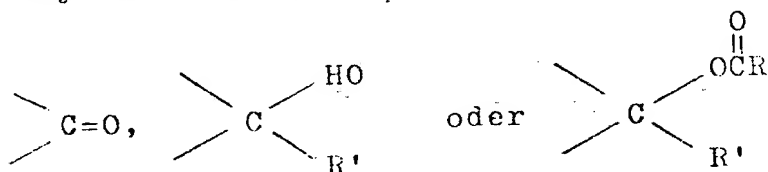
Die Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen der  
allgemeinen Formel I



in der X ein Wasserstoff- oder Halogenatom, die Hydroxy-,  
Nitro- oder Aminogruppe oder ein Alkyl-, Halogenalkyl-, Alkoxy-,  
Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Alkanoylamino- oder ein Mono- oder

109819/2258

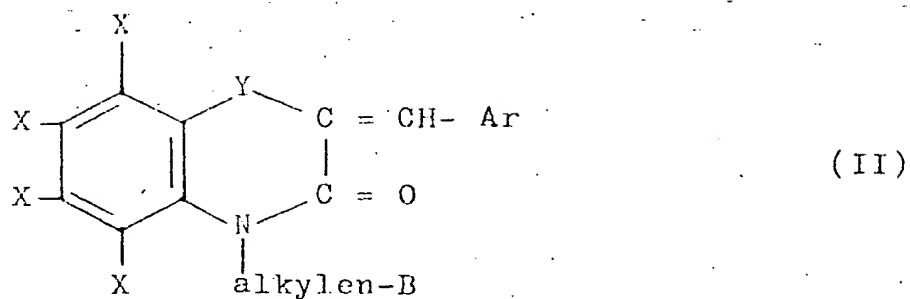
Dialkylaminorest ist, wobei die Alkyl- oder substituierten Alkylreste bis zu 8 Kohlenstoffatomen enthalten, Y die Gruppierung -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SO- oder -SO<sub>2</sub>- bedeutet oder nicht vorhanden ist, R ein Alkylrest bis zu 8 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder ein Aryl- oder Aralkylrest bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, Z eine Gruppierung



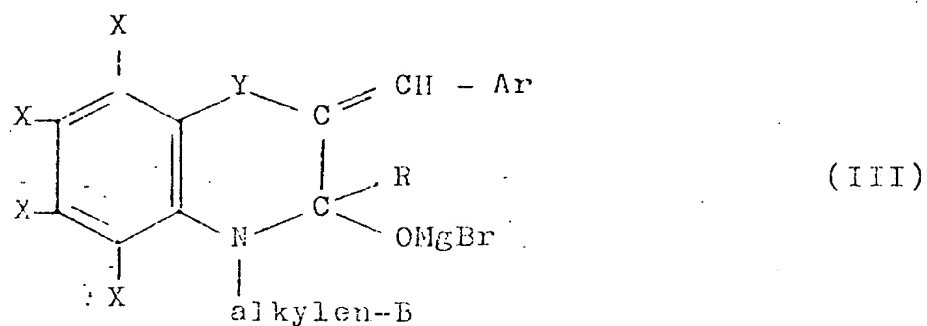
bedeutet, wobei R die vorgenannte Bedeutung besitzt und R' ein Wasserstoffatom, die Vinyl-, Allyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Furyl-, Naphthyl- oder Thienylgruppe, ein X-substituierter Phenyl- oder ein Alkylendioxyphenylrest oder entsprechend der Definition von R ein Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylrest ist, Ar einen mono- oder bicyclischen Arylrest bedeutet, alkylen eine unverzweigte oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette bis zu 6 Kohlenstoffatomen ist und B einen basischen Stickstoff enthaltenden Rest bedeutet, und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditions- oder quartäre Ammoniumsalze.

Diese Verbindungen werden nach einer neuartigen /Umlagerungsreaktion/ eines Aryl-substituierten Benzothiazinons und verwandter Verbindungen erhalten, in denen Y die vorstehenden Bedeutungen besitzt.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

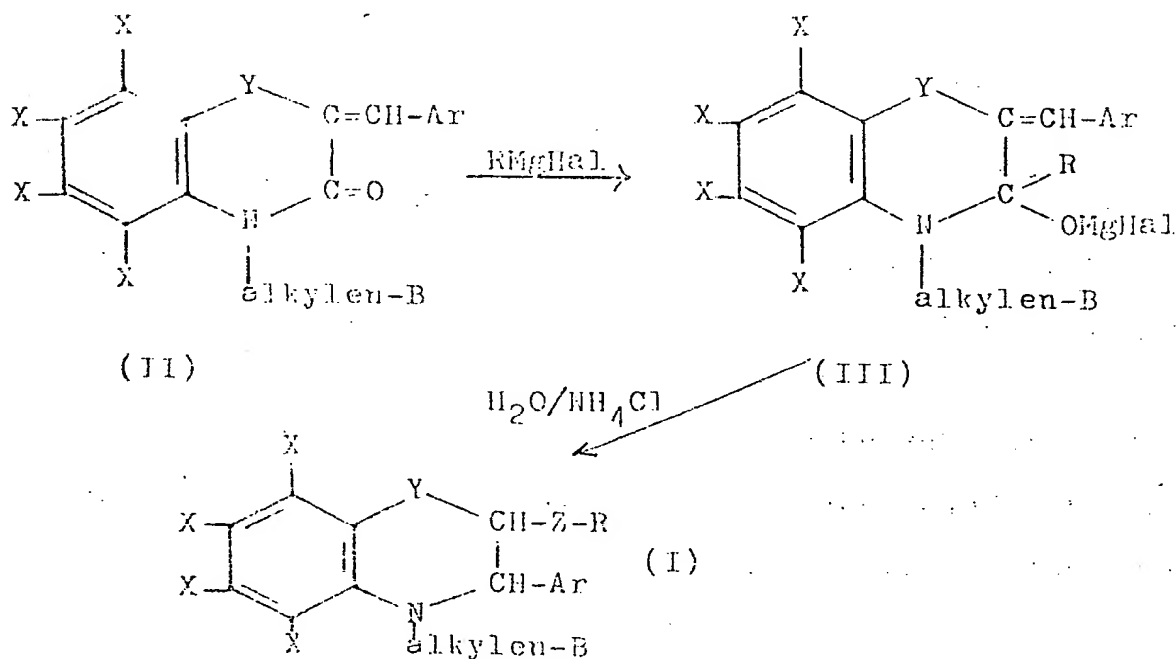


mit einem Alkyl- oder Aralkylmagnesiumhalogenid umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel III



mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung behandelt.

Dieses Verfahren verläuft nach dem folgenden Reaktionsschema :



Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II ist in der Offenlegungsschrift 1 910 302 (Patentanmeldung P 19 10 302.7) beschrieben.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einer Grignard-Verbindung, wie Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylmagnesiumhalogenid, oder mit einem Alkyl-, Aryl- oder Aralkyllithium bei Temperaturen von etwa 10 bis etwa 140 °C, vorzugsweise von etwa 25 bis etwa 40 °C, umgesetzt. Geeignete Lösungsmittel für die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Diäthyläther.

Die verwendeten Alkyl- oder Aralkylmagnesiumhalogenide können die Chloride, Bromide oder Jodide, vorzugsweise die Bromide, sein. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, die bei dieser Umsetzung gebildet werden, werden entweder isoliert oder mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung behandelt und ergeben danach die Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Spezielle Beispiele für den Rest X in den vorstehenden Formeln sind die Trifluormethyl- oder Acetamidogruppen.

Beispiele für R als Cycloalkylrest sind die Cyclopropyl-, 2-Methylcyclopropyl-, Cyclobutyl-, 2-Methylcyclobutyl-, 2-Äthylcyclobutyl-, Cyclopentyl-, 3-Methylcyclopentyl-, 3-Äthylcyclopentyl-, Cyclohexyl-, 4-Methylcyclohexyl-, Cycloheptyl- oder



die 1-Methylcycloheptylgruppe.

Beispiele für die Alkylreste bei den Substituenten sind die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl-, 2-Methyl-n-butyl-, Neopentyl-, n-Hexyl-, 2-Methyl-n-pentyl-, 3-Methyl-n-pentyl-, 2,2-Dimethyl-n-butyl-, 2,3-Dimethyl-n-butyl-, n-Heptyl-, 2-Methyl-n-hexyl-, 3-Methyl-n-hexyl-, 2,2-Dimethyl-n-pentyl-, 2,3-Dimethyl-n-pentyl-, 2,4-Dimethyl-n-pentyl-, 3,3-Dimethyl-n-pentyl-, 3-Äthyl-n-pentyl-, 2,2,3-Trimethylbutyl-, n-Octyl-, 2-Methyl-n-heptyl-, 3-Methyl-n-heptyl-, 4-Methyl-n-heptyl-, 2,3-Dimethyl-n-hexyl-, 2,4-Dimethyl-n-hexyl-, 2,5-Dimethyl-n-hexyl-, 2,2-Dimethyl-n-hexyl-, 3,5-Dimethyl-n-hexyl-, 2-Äthyl-n-hexyl-, 3-Äthyl-n-hexyl-, 2,2,3-Trimethyl-n-pentyl-, 2,2,4-Trimethyl-n-pentyl-, 2,3,3-Trimethyl-n-pentyl-, 2,3,4-Trimethyl-n-pentyl-, 2-Äthyl-3-methyl-n-pentyl-, 2-Methyl-3-Äthyl-n-pentyl- oder die 2,2,3,3-Tetramethyl-n-butylgruppe.

Beispiele für geeignete Aralkylreste sind die Benzyl-, Phen-äthyl-, Isopropylphenyl-, 3-Phenylpropyl- oder die Isopropylbenzylgruppe.

Die substituierten Verbindungen können in üblicher Weise durch Herstellen der entsprechend substituierten o-Aminothiophenole oder substituierten o-Aminophenole, oder eines substituierten Dihydrocarbostyrils, eines substituierten Dihydroindolons oder eines substituierten Tetrahydrobenzazepinons als Ausgangsverbindungen erhalten werden.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Gewinnung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X die Aminogruppe ist, besteht darin, dass man die entsprechende Nitro-substituierte Verbindung durch chemische (z.B. mit  $\text{SnCl}_2$ ) oder katalytische Hydrierung reduziert. Eine Behandlung des Aminoderivats mit einem Acylhalogenid in bekannter Weise liefert das entsprechende Derivat, in dem X die Acylamidogruppe ist.

Verbindungen, in denen X die Hydroxylgruppe ist, kann man durch Behandeln der entsprechenden Alkoxyverbindung mit heissem Pyridinhydrochlorid in bekannter Weise herstellen.

Beispiele des Substituenten B sind ausser der Aminogruppe (Niederalkyl)-aminoreste, z.B. die N-Methylaminogruppe, Di-(niederalkyl)-aminoreste, z.B. die N,N-Dimethylaminogruppe, (Hydroxy-niederalkyl)-aminoreste, (Hydroxy-niederalkyl)-(niederalkyl)-aminoreste, z.B. die N-2-Hydroxyäthyl-N-methylaminogruppe, Di-(hydroxy-niederalkyl)-aminoreste, Phenyl-(niederalkyl)-aminoreste, N-(Phenyl-niederalkyl)-N-(niederalkyl)-aminoreste, sowie gesättigte 5- bis 7-gliedrige monocyclische heterocyclische Reste von weniger als 12 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel:

Die Piperidino-, Homopiperidino-, 2-, 3- oder 4-Piperidyl-, Pyrrolidino-, 2- oder 3-Pyrrolidyl-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino- oder die Homopiperazinogruppe oder (Niederalkyl)-piperidino-, Di-(niederalkyl)-piperidino-, (Niederalkoxy)-piperidino-, 2-, 3- oder 4-(N-Niederalkyl-piperidyl)-, (Niederalkyl)-pyrrolidino-, Di-(niederalkyl)-pyrrolidino-, (Niederalkoxy)-pyrrolidino-, 2- oder 3- (N-

Niederalkylpyrrolidyl)-, (Niederalkyl)-morpholino-, Di-(niederalkyl)-morpholino-, (Niederalkoxy)-morpholino-, (Niederalkyl)-thiamorpholino-, Di-(niederalkyl)-thiamorpholino-, (Niederalkoxy)-thiamorpholino-, 4-R-substituierte -Piperazino- (z.B. die  $N^4$ -Äthylpiperazino- oder  $N^4$ -Phenylpiperazinogruppe), Di-(niederalkyl)-amino-(niederalkyl)-piperazyl- (z.B. die  $N^4$ -Dimethylamino-Äthylpiperazinogruppe), (Niederalkyl)-piperazino- (z.B. die  $N^4$ -Methylpiperazinogruppe), Di-(niederalkyl)-piperazino-, (Niederalkoxy)-piperazino- oder 4-R-substituierte-Homopiperazinoreste (z.B. die  $N^4$ -Benzyl-homopiperazinogruppe).

Die niederen Alkyl- und substituierten niederen Alkylreste bei den vorstehenden Beispielen geeigneter stickstoffhaltiger Reste können bis zu 6 Kohlenstoffatome enthalten.

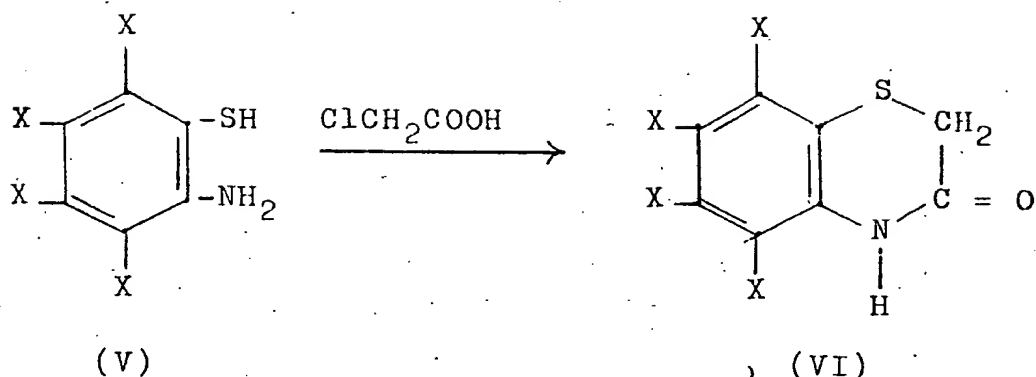
Beispiele geeigneter Benzaldehyde, die bei der Herstellung der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II verwendet werden können, sind :

o- oder p-Chlorbenzaldehyd, p-Fluorbenzaldehyd, 2,4-Dibrombenzaldehyd, 2,4-Dichlorbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 2-Brom-4-chlorbenzaldehyd, 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd, 2-Hydroxybenzaldehyd (Salicylaldehyd), 3-Hydroxybenzaldehyd, 4-Hydroxybenzaldehyd, 2,4-Dihydroxybenzaldehyd ( $\beta$ -Resorcyaldehyd), 2,5-Dihydroxybenzaldehyd (Gentisaldehyd), 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, 2-Chlor-3-hydroxybenzaldehyd, 2-Chlor-5-hydroxybenzaldehyd, 2-Brom-3-hydroxybenzaldehyd, 3-Hydroxy-6-jod-benzaldehyd, 2,6-Dichlor-3-hydroxybenzaldehyd, 4,6-Dichlor-3-hydroxybenzaldehyd, 2,4,6-Trichlor-3-hydroxybenzaldehyd, 2,4-Dichlor-3-hydroxy-6-brombenzaldehyd,

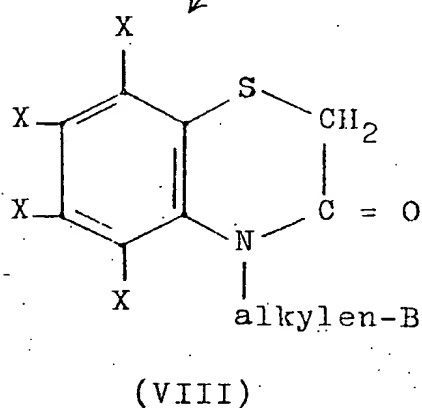
2-, 3- oder 4-Nitrobenzaldehyd, 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd, 2-Nitro-3-hydroxybenzaldehyd, 2-Nitro-5-hydroxybenzaldehyd, 3-Nitro-4-chlorbenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methylbenzaldehyd (o-, m- oder p-Tolualdehyd), 2-Hydroxy-5-methylbenzaldehyd (Homosalicylaldehyd), 2-Hydroxy-3,5,6-trimethylbenzaldehyd, 2-Methoxybenzaldehyd (o-Anisaldehyd), 3-Methoxybenzaldehyd, 4-Methoxybenzaldehyd (p-Anisaldehyd), 4-Butoxybenzaldehyd, 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (Vertraldehyd), 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 3-Methoxy-4-hydroxybenzaldehyd (Vanillin), 3-Trifluormethylbenzaldehyd, 3-Methylthiobenzaldehyd, 4-Äthylthiobenzaldehyd, 4-Dimethylaminobenzaldehyd, 3,4-Methylenedioxybenzaldehyd (Piperonal), 3,4-Äthylendioxybenzaldehyd.

Ausser diesen Benzaldehyden sind auch andere Arylaldehyde, die bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens verwendet werden können, geeignet, wie zum Beispiel 2-, 3- oder 4-Pyridincarboxaldehyd, 2- oder 3-Thienylcarboxaldehyd, 2-Furfural oder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Naphthaldehyd.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen Y ein Schwefelatom ist, können nach dem nachstehenden allgemeinen Reaktionsschema aus einem o-Aminothiophenol oder einem substituierten o-Aminothiophenol als Ausgangsverbindung hergestellt werden :

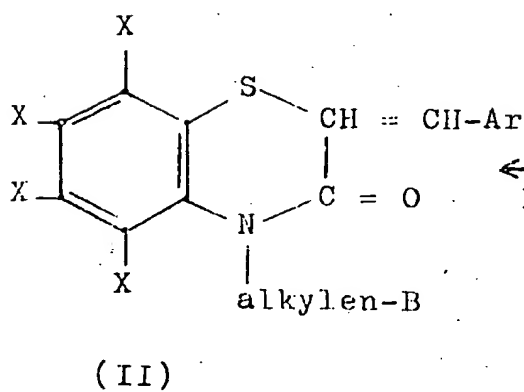


Halogenalkylen-B

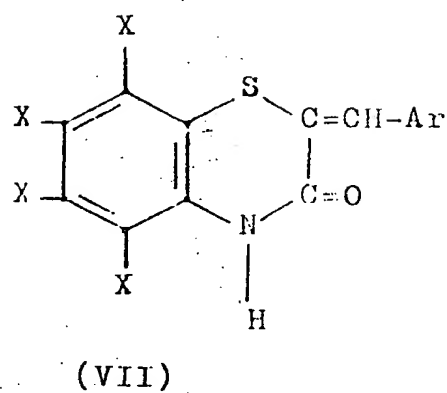


ArCHO

ArCHO



Halogenalkylen-B



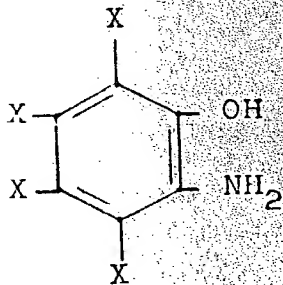
Aus dem vorstehenden Reaktionsschema ist ersichtlich, dass der alkylen-B-Rest vor oder nach der Umsetzung mit dem Arylaldehyd

eingeführt werden kann.

Beispiele geeigneter o-Aminothiophenole, die zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II verwendet werden können, in denen Y ein Schwefelatom ist, sind ausser 2-Aminothiophenol :

4-Fluor-, 5-Fluor-, 3,5,6-Trifluor-, 3,4,5,6-Tetrafluor-, 4-Chlor-, 5-Chlor-, 6-Chlor-, 5-Brom-, 5-Methyl-, 6-Methyl-, 5-Äthyl-, 5-n-Propyl-, 5-n-Hexyl-, 3-Hydroxy-, 5-Methoxy-, 3,4-Dimethoxy-, 5-Äthoxy-, 5-n-Propoxy-, 5-n-Hexyloxy-, 4-Äthylthio-, 4-(Trifluormethyl)-, 5-(Trifluormethyl)-, 6-(Trifluormethyl)-, 5-(Trifluormethoxy)-, 4-(Trifluormethylmercapto)-, 5-(Trifluormethylmercapto)-, 5-Nitro-, 6-Nitro-, 5-Dimethylamino-, 4-Methylsulfonyl-2-aminothiophenol sowie 2,4-Diamino-5-methylthiophenol.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen Y ein Sauerstoffatom ist, können in einer ähnlichen Weise unter Verwendung eines o-Aminophenols der allgemeinen Formel



anstelle des o-Aminothiophenols nach dem vorstehenden allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden.



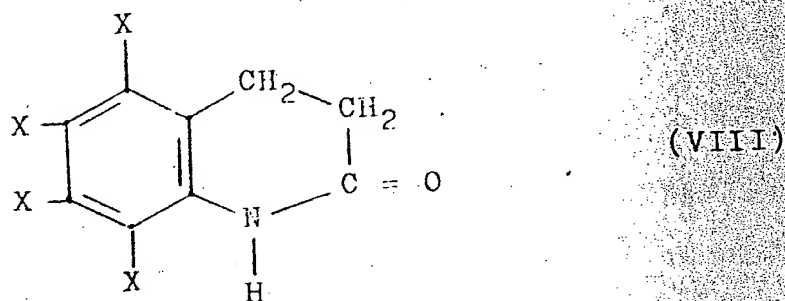
Beispiele geeigneter o-Aminophenole, die zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II verwendet werden können, in denen Y ein Sauerstoffatom ist, sind ausser 2-Aminophenol selbst : 4-Chlor-, 4,6-Dichlor-, 3,4,5,6-Tetrachlor-, 4-Brom-, 3,5-Dibrom-, 4,6-Dibrom-, 4-, 5-, oder 6-Nitro-, 4-Nitro-6-chlor-, 4-Chlor-5-nitro-, 4-Chlor-6-nitro-, 4-Nitro-6-brom-, 4-Brom-6-nitro-, 4,6-Dinitro-, 6-Methyl-, 4-Brom-6-methyl-, 4-Nitro-6-methyl-, 3-, 4- oder 5-Methyl-, 4,6-Dinitro-5-methyl-, 4-Methyl-6-chlor-, 4-Methyl-6-brom-, 4-Methyl-5-nitro-, 5-Methyl-6-nitro-, 4,5-Dimethyl-, 4,6-Dimethyl- und 3,4,6-Trimethylphenol sowie 2,4-Diamino-3-isopropyl-6-methylphenol und 2-Amino-4-methylamino-phenol.

Ausserdem können als Ausgangssubstanzen o-Nitrophenole verwendet werden, aus denen die entsprechenden o-Aminophenole durch Reduktion nach bekannten Verfahren erhalten werden. Beispiele geeigneter o-Nitrophenole sind :

5-Chlor-, 5-Fluor-, 4-Fluor-, 5-Brom-, 5-Äthyl-, 5-n-Hexyl-, 5-Methoxy-, 5-Äthoxy-, 5-n-Propoxy-, 5-n-Hexyloxy- oder 5-(Trifluormethyl)-2-nitrophenol.

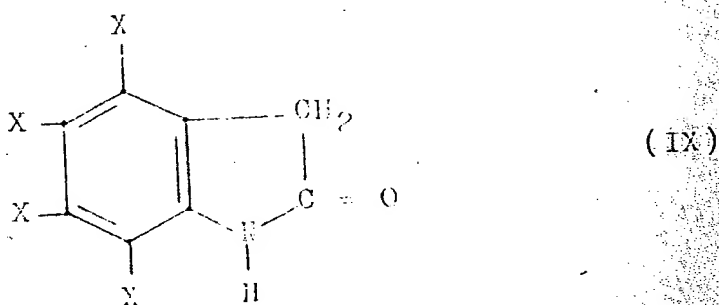
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen Y die SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe ist, können durch Oxydieren des zweiwertigen Schwefels in einer Verbindung der allgemeinen Formel VI zu einer Sulfoxyd- oder Sulfongruppe hergestellt werden. Die Techniken für derartige Oxydationen schliessen die Verwendung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder KMnO<sub>4</sub> und anderer bekannter Verbindungen ein.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen Y die Methylengruppe ist, können unter Verwendung eines Dihydrocarbestyrils der allgemeinen Formel VIII



anstelle der Verbindung der allgemeinen Formel VI in dem vorstehenden allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden.

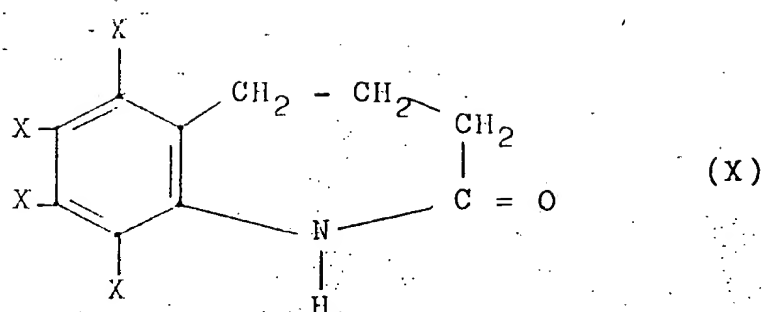
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen Y nicht vorhanden ist, können unter Verwendung eines Dihydroindolons der allgemeinen Formel IX



anstelle der Verbindung der allgemeinen Formel VI in dem vorstehenden allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden.

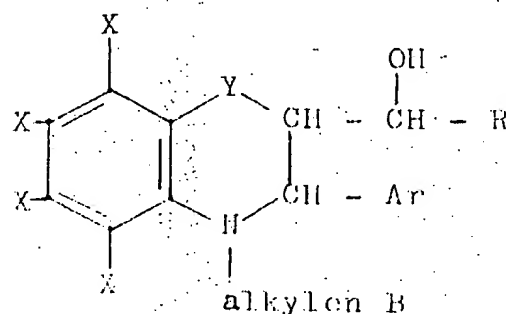
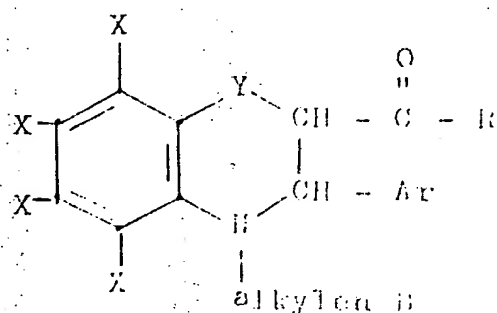
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen Y die Äthylengruppe ist, können unter Verwendung eines Tetrahydrobenzazepinons der allgemeinen Formel X

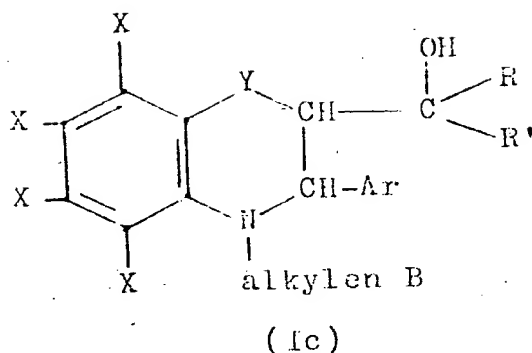




anstelle der Verbindung der allgemeinen Formel VI in dem vorstehenden allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Z die Carbonylgruppe ist (Verbindungen der allgemeinen Formel Ia) und die nach dem vorstehenden allgemeinen Reaktionsschema erhalten werden können, können in die entsprechenden sekundären Alkohole (Verbindungen der allgemeinen Formel Ib) durch Reduzieren der Carbonylgruppe bei den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia überführt werden. Den entsprechenden tertiären Alkohol (Verbindungen der allgemeinen Formel Ic) kann man durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia mit einer geeigneten Grignard-Verbindung erhalten.





Die Hydroxylgruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib und Ic können verestert werden, zum Beispiel unter Verwendung eines Säureanhydrids oder eines Acylhalogenids von Essig-, Propion- oder Benzoesäure.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können als Gemische diastereoisomerer Verbindungen erhalten werden, wenn sie mehr als ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten. Derartige Racemate können in die einzelnen racemischen Verbindungen aufgetrennt werden.

Für die Herstellung der pharmazeutisch verträglichen Säureadditions- oder quaternären Ammoniumsalze sind Beispiele geeigneter Säuren anorganische Säuren, wie die Halogenwasserstoffsäuren, zum Beispiel Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, und organische Säuren, wie Malein-, Fumar-, Wein-, Zitronen-, Essig-, Benzoe-, 2-Acetoxybenzoe-, Salicyl-, Bernsteinsäure, p-Aminobenzoe-, p-Acetamidobenzoe-, Nikotin-, Methansulfon- oder Cyclohexansulfaminsäure, sowie Theophyllin oder 8-Chlortheophyllin. Die quaternären Ammoniumsalze werden mit

Alkylhalogeniden, z.B. Methylchlorid, Isobutylbromid, Dodecylchlorid oder Cetyljodid, Benzylhalogeniden, wie zum Beispiel Benzylchlorid, oder Di-(niederalkyl)-sulfaten, z.B. Dimethylsulfat, gebildet.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind als entzündungshemmende Mittel wertvoll und bei der Vorbeugung und Inhibition einer granulomatösen Gewebekonstruktion bei Warmblütern wirksam, z.B. in einer ähnlichen Weise wie "Phenylbutazon" oder "Indomethacin". Sie können zur Herabsetzung der Empfindlichkeit, Schmerzen und Steifigkeit von Gelenkschwellungen bei Säugern, z.B. bei Zuständen rheumatischer Arthritis, verwendet werden. Die erfindungsgemässen Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze können nach der gängigen pharmazeutischen Praxis für eine orale oder injizierbare Verabreichung verarbeitet werden. Geeignete orale Dosierungsformen sind Tabletten, Kapseln, Pulver oder Pulver, während Lösungen oder Suspensionen für Injektionszwecke geeignet sind. Die tägliche Verabreichungsdosis kann von etwa 100 mg bis etwa 2 g in zwei bis vier Einzeldosierungen, z.B. zweimal von etwa 100 mg bis etwa 1 g betragen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind die Erfindung.

Beispiel 12-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-  
2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Eine Lösung von 27,8 g (0,086 Mol) 2-Benzyliden-4-(2-dimethylaminoäthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (Fp. 98 bis 100 °C) in 150 ml Tetrahydrofuran wird bei 20 °C mit 40 ml einer Ätherlösung von 3n Methylmagnesiumbromid behandelt. Die Temperatur der Lösung steigt auf 50 °C, und es scheidet sich ein gelber Niederschlag aus der Lösung aus. Nach dem Abkühlen des Gemisches auf 30 °C werden 500 ml wasserfreier Äther zugefügt. Die Aufschlämmung wird unter Rühren 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt und zu einer kalten Lösung von 15 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 100 ml Wasser gegeben. Hierbei trennt es sich in zwei Schichten auf. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden 28,8 g eines hellbraunen Öls erhalten. Letzteres wird in 300 ml warmem Acetonitril gelöst. Die Lösung wird mit einer Lösung von 7,6 g Oxalsäure in 100 ml Acetonitril behandelt. Das aus der Lösung auskristallisierende Salz wird gekühlt, abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 31,4 g, Fp. 175 bis 184 °C. Nach dem Umkristallisieren aus 100 ml Dimethylformamid werden 25,1 g der blassgelben Verbindung vom Fp. 192 bis 194 °C erhalten.

Die freie Base wird durch Suspendieren von 23,3 g des vorgenannten Oxalats in 100 ml Wasser, portionsweises Behandeln mit 15 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und dreimaliges Extrahieren mit je 200 ml Äther er-

erhalten. Nach dem Eindampfen der über  $MgSO_4$  getrockneten Ätherlösung werden 17,6 g einer blass-orangefarbenen halbfesten Masse erhalten.

Das Hydrochlorid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol bei 185 bis 186 °C.

#### Beispiel 2

##### 4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-yl-äthylketon-hydrochlorid

Die Umsetzung von 18,2 g (0,056 Mol) 2-Benzyliden-4-(2-Dimethylaminoäthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on mit 30 ml einer Ätherlösung von 2,3a Äthylmagnesiumbromid in der wie in Beispiel 1 beschriebenen Weise ergibt 20,0 g Base. Die letztere wird als Oxalsäuresalz gereinigt (Fp. 210 bis 212 °C nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid), dann in die freie Base (gelbbraunes Öl) und schließlich in das Hydrochloridsalz überführt. Fp. 188 bis 190 °C (aus Isopropanol).

#### Beispiel 3

##### 4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-yl-propylketon-hydrochlorid

Eine Lösung von 24,0 g (0,074 Mol) 2-Benzyliden-4-(2-Dimethylaminoäthyl)-2H-1,4-benzothiazin in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Ätherlösung von Propylmagnesiumbromid gemäß dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren behandelt. Es werden 16,7 g

des Oxalsäuresalzes vom Fp. 210 bis 212 °C (aus Dimethylformamid) erhalten. Diese Substanz wird in die ölige Base und dann in das gereinigte Hydrochloridsalz vom Fp. 200 bis 202 °C (aus Isopropanol) überführt.

#### Beispiel 4

##### 2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-methoxyphenyl-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Eine Lösung von 20,0 g (0,056 Mol) 4-(2-Dimethylaminoäthyl)-2-(p-methoxybenzyliden)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on in 75 ml Tetrahydrofuran wird mit 26 ml 3n Methylmagnesiumbromid in der wie in Beispiel 1 beschriebenen Weise umgesetzt. Es werden 15,0 g gereinigtes Oxalsäuresalz vom Fp. 135 bis 137 °C (aus Acetonitril) erhalten. Diese Verbindung wird in die freie Base (orangefarbener Syrup) und dann in das Hydrochloridsalz vom Fp. 203 bis 205 °C (aus Acetonitril) überführt.

#### Beispiel 5

##### 2-Acetyl-7-(p-Chlorbenzyl)-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-Hydrochlorid

Die Umsetzung von 24,3 g (0,056 Mol) 2-(p-Chlorbenzyliden)-4-(2-dimethylaminoäthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on in 90 ml Tetrahydrofuran mit 32 ml 3n Methylmagnesiumbromid entsprechend dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren liefert 15 g des Oxalsäuresalzes vom Fp. 190 bis 192 °C (aus Dimethylformamid). Diese Verbindung wird in die freie Base (gelboranges Öl) und



dann in das Hydrochloridsalz vom Fp. 192 bis 194 °C (aus Acetonitril) überführt.

#### Beispiel 6

##### 2-Acetyl-4-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Die Umsetzung von 41,7 g 2-Benzyliden-4-(3-dimethylamino-propyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on in 170 ml Tetrahydrofuran mit 60 ml 3n Methylmagnesiumbromid nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ergibt 30 g Oxalsäuresalz vom Fp. 170 bis 172 °C (aus Dimethylformamid). Diese Verbindung wird in die freie Base (25 g) und dann in das Hydrochloridsalz vom Fp. 173 bis 180 °C (aus Isopropanol) überführt.

#### Beispiel 7

##### 2-Acetyl-3,4-dihydro-4-(3-morpholinopropyl)-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung von 2-Benzyliden-4-(3-morpholinopropyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on anstelle von 2-Benzyliden-4-(2-dimethylaminoethyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on wird die vorgedammte Verbindung zunächst als Oxalsäuresalz vom Fp. 183 bis 185 °C (aus Dimethylformamid) und dann das Hydrochlorid vom Fp. 174 bis 176 °C (aus Acetonitril) erhalten.

Beispiel 8

2-Acetyl-3,4-dihydro-4-[3-(4-methylpiperazino)-propyl]-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung von 2-Benzyliden-4-[3-(4-methylpiperazino)-propyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on anstelle von 2-Benzyliden-4-(2-dimethylaminoäthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 9

2-Acetyl-3,4-dihydro-4-(3-piperidino-2-methylpropyl)-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung von 2-Benzyliden-4-(3-piperidino-2-methylpropyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on anstelle von 2-Benzyliden-4-(2-Dimethylaminoäthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 10

2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

A) 2-(2-Pyridylmethyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Ein Gemisch von 50,0 g (0,30 Mol) 1,4-Benzothiazin-3-on, 50 ml 2-Pyridincarboxaldehyd und 300 ml Dimethylformamid wird



gerührt und mit 20 g Natriummethylat behandelt. Die Temperatur steigt auf 60 °C. Nach dem Absinken der Temperatur auf 40 °C wird das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei ein teilweises Auskristallisieren eintritt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und in 2 Liter Eiswasser gegossen. Es wird ein hellbrauner Feststoff erhalten. Das Gemisch wird etwa 15 Stunden gekühlt, dann filtriert und getrocknet. Ausbeute 65,5 g.

Fp. 222 bis 227 °C. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von 100 ml Dimethylformamid und 200 ml Äthanol erhält man 56,4 g einer blassgelben Verbindung vom Fp. 230 bis 242 °C. Eine Probe wird aus Dimethylformamid unkristallisiert und schmilzt dann bei 240 bis 242 °C.

B) 4-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-2-(2-pyridylmethyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Eine Suspension von 56,4 g des vorgenannten Amids in 200 ml Dimethylformamid wird gerührt und anteilsweise mit 11,0 g (0,22 Mol) 50 %-igem Natriumhydrid behandelt. Es entwickelt sich Wasserstoff und die Temperatur steigt auf 50 °C. Nach dem Absinken der Temperatur auf 40 °C wird das Gemisch auf 70 °C erhitzt, auf 25 °C abgekühlt und mit 100 ml einer 2,8n Lösung von  $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{E}(\text{CH}_3)_2$  in Toluol und 2 g Natriumjodid behandelt. Die Aufschlammung wird dann 3 Stunden auf 100 bis 105 °C gehalten, danach auf 20 °C abgekühlt und in 2 Liter / kaltes Wasser gegossen. Das Gemisch wird mit 600 ml und zweimal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die Ätherphasen werden vereinigt und mit einer Lösung von 30 ml konzentrierter Salzsäure in 300 ml Wasser

extrahiert. Die wässrige Phase wird dann anteilsweise mit 60 g Kaliumcarbonat behandelt. Die freigesetzte Base wird dreimal mit einem Gemisch aus 200 ml Äther und 50 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel werden 66,8 g eines braunen Öls erhalten, das mit 100 ml heissem Hexan digeriert wird. Nach dem Abkühlen werden 49,1 g eines gelben Feststoffes vom Fp. 95 bis 97 °C erhalten.

C) 2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Durch Behandeln einer Lösung von 12 g der Verbindung aus B in 100 ml Tetrahydrofuran mit einer Lösung von 17 ml 3n Methylmagnesiumbromid in Äther in der gleichen wie in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden 14,2 g Base erhalten, die dann 11,1 g Oxalat vom Fp. 170 bis 172 °C (aus Äthanol) ergeben. Die Verbindung wird in die freie Base vom Fp. 87 bis 89 °C (aus Hexan) und dann in das Hydrochloridsalz vom Fp. 173 bis 175 °C (aus Acetonitril) überführt.

Beispiel 11

2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(3-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Verwendung von 3-Pyridincarboxaldehyd anstelle von 2-Pyridincarboxaldehyd in A, wird die vorstehend genannte Verbindung zunächst als Oxalatsalz vom Fp. 189 bis 191 °C (aus Methanol)

und dann als Hydrochlorid vom Fp. 208 bis 210 °C (aus Äthanol) erhalten.

Beispiel 12

2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(4-pyridyl)-  
2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Verwendung von 4-Pyridincarboxaldehyd anstelle von 2-Pyridincarboxaldehyd in A, wird die vorstehende Verbindung zuerst als Oxalatsalz vom Fp. 170 bis 172 °C (aus Äthanol) und dann als Hydrochlorid vom Fp. 189 bis 191 °C (aus Acetonitril) erhalten.

Beispiele 13 bis 25

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Verwendung des in der nachstehenden Tabelle in Spalte I angegebenen Aldehyds anstelle von 2-Pyridincarboxaldehyd in A, wird ein 2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(aryl)-2H-1,4-benzothiazin erhalten, wobei der 3-Aryl-Substituent die in Spalte II angegebene Bedeutung besitzt.

Beispiel	I	II
	<u>Aldehyd</u>	<u>3-Aryl-Substituent</u>
13	2-Thiophencarbox- aldehyd	2-Thienyl
14	2-Furancarboxaldehyd	2-Furyl
15	5-Chlor-2-furancarbox- aldehyd	5-Chlor-2-furyl
16	3,4-Methylendioxy- benzaldehyd	3,4-Methylendioxy- phenyl
17	1-Naphthaldehyd	1-Naphthyl
18	4-Äthylbenzaldehyd	4-Äthylphenyl
19	2,4-Dichlorbenz- aldehyd	2,4-Dichlorphenyl
20	3-Trifluormethyl- benzaldehyd	3-Trifluormethyl- phenyl
21	3,4,5-Trimethoxy- benzaldehyd	3,4,5-Trimethoxy- phenyl
22	4-Methylthiobenz- aldehyd	4-Methylthiophenyl
23	2-Nitrobenzaldehyd	2-Nitrophenyl
24	2,3,4,5,6-Pentafluor- benzaldehyd	2,3,4,5,6-Penta- fluorphenyl
25	4-Dimethylamino- benzaldehyd	4-Dimethylamino- phenyl

Beispiele 26 bis 30

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Ersatz des 1,4-Benzothiazin-3-ons in A durch die nachstehenden Verbindungen: 5,6-Dimethoxy-, 6-Äthylthio-, 7-Trifluormethyl-, 6-Methyl- und 5,6,7,8-Tetrafluor-1,4-benzothiazin-3-on, werden die nachstehenden Verbindungen erhalten :

Beispiele	Verbindung
26	2-Acetyl-5,6-dimethoxy-4-(2-dimethylamino-äthyl)-3,4-dihydro-3-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin
27	2-Acetyl-6-äthyl-4-(2-dimethyl-aminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin
28	2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(2-pyridyl)-7-trifluormethyl-2H-1,4-benzothiazin
29	2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-8-methyl-3-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin
30	2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(2-pyridyl)-5,6,7,8-tetrafluor-2H-1,4-benzothiazin

Beispiele 31 bis 33

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Ersatz des 1,4-Benzothiazin-3(4H)-ons in A durch die nachstehenden Verbindungen : 1,4-Benzoxazin-3-on, 7-Methoxy-3,4-dihydro-carbostyryl und 1-Benzazepin-2-on, werden die nachstehenden Verbindungen erhalten :

Beispiel	Verbindung
31	2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-7-methoxy-3-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzoxazin
32	3-Acetyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-2-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
33	3-Acetyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-2-(2-pyridyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin

Beispiel 34

4-(2-Dimethylaminoäthyl)- $\alpha$ -methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol-hydrochlorid

Zu einer gerührten Lösung von 17,6 g der Base aus Beispiel 1 in 200 ml Methanol wird anteilsweise 5,2 g Natriumborhydrid gegeben. Durch Anwendung eines Kaltwasserbades wird die Temperatur unter 40 °C gehalten. Nach der Beendigung der Zugabe wird das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann das Lö-



sungsmittel auf einem Drehverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser behandelt und das Produkt dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherphasen werden vereinigt, zweimal mit je 25 ml kaltem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhält 16,6 g Base. Das IR-Spektrum zeigt die vollständige Reduktion der CO-Gruppe an. Die Base wird in 1 Liter Äther gelöst und mit einem Äquivalent ätherischer Salzsäure behandelt. Es werden 16,8 g eines cremefarbenen Festkörpers vom Fp. 100 bis 105 °C erhalten. Die Verbindung wird in 50 ml Acetonitril suspendiert. Der grösste Teil löst sich schnell und wird dann als körniger Feststoff abgetrennt. Nach einem etwa 15-stündigen Kühlen wird der Feststoff abfiltriert, mit kaltem Acetonitril und Äther gewaschen und ergibt 12,7 g einer nahezu farblosen Verbindung vom Fp. 195 bis 197 °C.

#### Beispiel 35

#### 4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol-hydrochlorid

Eine gerührte Lösung von 12,5 g der freien Base aus Beispiel 1 in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit 40 ml einer Ätherlösung von 3n Methylmagnesiumbromid behandelt und dann 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur, wird das Gemisch in eine Lösung von 45 g Ammoniumchlorid in 250 ml kaltem Wasser gegossen. Die Verbindung wird dann entsprechend dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren isoliert. Es werden 11,9 g Oxalsäuresalz vom Fp. 227 bis 229 °C (aus Acetonitril)

erhalten. Diese Verbindung wird in die freie Base (8,4 g) und dann in das Hydrochlorid (7,9 g) vom Fp. 107 bis 110 °C (aus Chloroform/Äther) überführt.

Beispiel 36

4-(2-Dimethylaminoäthyl)- $\alpha$ ,3-diphenyl- $\alpha$ -methyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 35, jedoch unter Verwendung von Phenylmagnesiumbromid anstelle von Methylmagnesiumbromid, wird die vorstehend genannte Verbindung erhalten.

Beispiel 37

2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-1-oxid-hydrochlorid

Durch Behandeln einer Lösung des Beispiels 1 in verdünnter Essigsäure mit einer äquivalenten Menge Wasserstoffperoxid wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 38

2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid-hydrochlorid

Durch Behandeln einer wässrigen Lösung der Verbindung des Beispiels 1 mit Kaliumpermanganat (oder einer Chloroformlösung mit m-Chlorperbenzoesäure) wird die vorgenannte Verbindung erhalten.



Beispiel 39

2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-methobromid

Durch Behandeln der freien Base des Beispiels 1 in Acetonitril mit Methylbromid wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 40

2-Acetyl-3-(o-aminophenyl)-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Durch Behandeln der Verbindung des Beispiels 23 mit  $\text{SnCl}_2$  in verdünnter Salzsäure wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 41

2-Acetyl-3-(o-acetamidophenyl)-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Durch Umsetzen einer Chloroformlösung der Verbindung des Beispiels 40 mit einer äquivalenten Menge Acetylchlorid wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 42

2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Die Verbindung des Beispiels 21 wird mit Pyridinhydrochlorid auf 100 bis 200 °C erhitzt. Es wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 43

4-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-6-methansulfonyl-3-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Verwendung von 6-Methansulfonyl-1,4-benzothiazin-3-on in A anstelle von 1,4-Benzothiazin-3-on, wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 44

4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-yl-butylketon-hydrochlorid

Entsprechend dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung einer Lösung von n-Butyl-magnesiumbromid anstelle einer Lösung von Methylmagnesiumbromid, wird die vorstehend genannte Verbindung erhalten.

Beispiel 45

4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro- $\alpha$ -methyl-3-phenyl- $\alpha$ -vinyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol-hydrochlorid

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 35, jedoch unter Verwendung einer Lösung von Vinylmagnesiumbromid in Äther anstelle von Methylmagnesiumbromid, wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 46

$\alpha$ -Allyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro- $\alpha$ -methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol-hydrochlorid

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 35, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge einer Lösung von Allylmagnesiumchlorid in Äther anstelle von Methylmagnesiumbromid, wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 47

3-Acetyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-2-(2-pyridyl)-indolin

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Verwendung von 2-Indolinon anstelle von 1,4-Benzothiazin-3-on in A, wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 48

4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-yl-benzylketon-hydrochlorid

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 44, jedoch unter Verwendung einer Lösung von Benzylmagnesiumchlorid in Äther anstelle von n-Butylmagnesiumbromid, wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

Beispiel 49

2-Acetyl-6-chlor-4-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 10, jedoch unter Verwendung von 6-Chlor-1,4-benzothiazin-3-on anstelle von 1,4-Benzothiazin-3-on, wird die vorgenannte Verbindung vom Fp. 197 bis 199 °C (aus Isopropanol) erhalten.

#### Beispiel 50

##### 2-Acetyl-3-(p-chlorphenyl)-4-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Die Umsetzung von 104 g (0,28 Mol) 2-(p-Chlorbenzyliden)-4-(3-dimethylaminopropyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on in 500 ml Tetrahydrofuran mit 130 ml 3n Methylmagnesiumbromid nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ergibt 66 g Oxalsäuresalz vom Fp. 82 bis 84 °C (aus Acetonitril). Diese Verbindung wird in die Base (Öl) und dann in das Hydrochlorid vom Fp. 187 bis 189 °C (aus Acetonitril) überführt.

#### Beispiel 51

##### 2-Benzoyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-1,4-benzothiazin-hydrochlorid

Eine Lösung von 20,0 g (0,06 Mol) 2-Benzyliden-4-(2-dimethylaminoäthyl)-1,4-benzothiazin in 200 ml Tetrahydrofuran wird mit 40 ml 2,3n Phenyllithium in Benzol/Äther (70 : 30) behandelt. Die Umsetzung wird entsprechend dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren durchgeführt. Es werden 17,5 g Oxalsäuresalz vom Fp. 213 bis 215 °C (aus Dimethylformamid) erhalten. Diese Ver-

bindung wird in die ölige Base und dann in ein gereinigtes Hydrochlorid vom Fp. 213 bis 215 °C (aus Äthanol) überführt.

#### Beispiel 52

##### 4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro- $\alpha$ ,3-diphenyl-1,4-benzothiazin-2-methanol-hydrochlorid

Die Behandlung der Verbindung des Beispiels 51 mit Natriumborhydrid in der in Beispiel 34 beschriebenen Weise ergibt die vorgenannte Verbindung.

#### Beispiel 53

##### 4-(3-Dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro- $\alpha$ -methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol-hydrochlorid und Isomere

Eine gerührte Lösung von 35,4 g der freien Base von Beispiel 6 in 400 ml Methanol wird anteilsweise mit 10 g Natriumborhydrid in der in Beispiel 34 beschriebenen Weise behandelt. Es werden 22,6 g eines cremefarbenen Feststoffs vom Fp. 194 bis 197 °C (nach Verreiben mit Acetonitril) erhalten.

10 g dieses Hydrochlorids werden aus 500 ml Acetonitril umkristallisiert. Es werden 4,9 g einer farblosen Verbindung vom Fp. 223 bis 225 °C erhalten, die als "Isomeres A" bezeichnet wird.

Die erhaltene Mutterlauge wird auf 200 ml eingeeengt. Es werden 2,3 g des "Isomeren B" vom Fp. 194 bis 196 °C erhalten. Nach dem

Umkristallisieren aus 30 ml Acetonitril werden 1,6 g einer farblosen Verbindung vom Fp. 204 bis 206 °C erhalten.

#### Beispiel 54

Hydrochlorid des Essigsäure- $\sqrt{4}$ -(3-Dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro- $\alpha$ -methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol-7-esters

Ein Gemisch von 4 g der Verbindung des Beispiels 53 vom Fp. 194 bis 197 °C, 20 ml Essigsäureanhydrid und 4 ml Pyridin wird 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt, dann gekühlt und mit 200 ml Äther verdünnt. Es wird eine gummiartige Verbindung erhalten, die fest wird. Ausbeute 4,2 g. Fp. 177 bis 180 °C. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol schmilzt die farblose Verbindung bei 190 bis 192 °C.

#### Beispiel 55

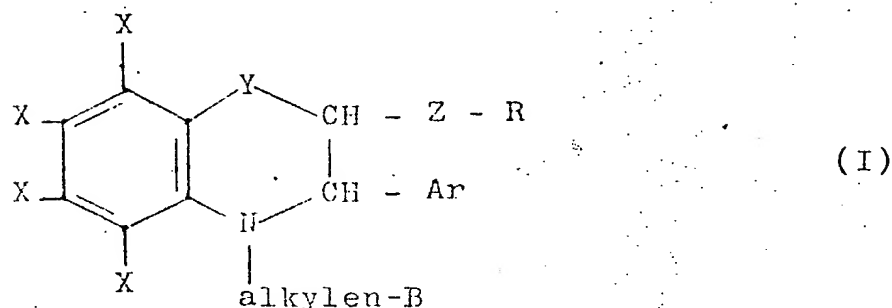
Hydrochlorid des Benzoesäure- $\sqrt{4}$ -(3-Dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro- $\alpha$ -methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol-7-esters

Ein Gemisch von äquivalenten Mengen der Verbindung des Beispiels 53 und Benzoylchlorid in Chloroform wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird die vorgenannte Verbindung erhalten.

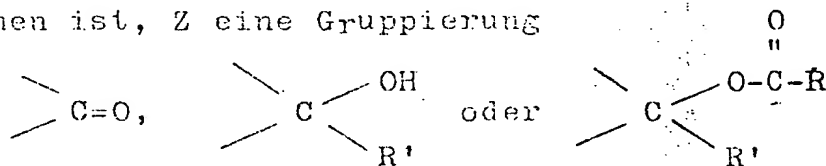


P a t e n t a n s p r ü c h e :

1.) Heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel



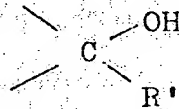
in der X ein Wasserstoff- oder Halogenatom, die Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe oder ein Alkyl-, Halogenalkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Alkanoylamino- oder ein Mono- oder Dialkylaminorest ist, wobei die Alkyl oder substituierten Alkylreste bis zu 8 Kohlenstoffatome enthalten, Y die Gruppierung -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SO- oder -SO<sub>2</sub>- oder nicht vorhanden ist, R ein Alkylrest bis zu 8 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder ein Aryl- oder Aralkylrest bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, Z eine Gruppierung



bedeutet, wobei R die vorgenannten Bedeutungen besitzt und R' ein Wasserstoffatom, die Vinyl-, Allyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Furyl-, Naphthyl- oder Thienylgruppe, ein X-substituierter Phenyl- oder Alkylendioxyphenylrest oder entsprechend der Definition von R ein Alkyl-, Cycloalkyl oder Aralkylrest ist, Ar einen mono- oder bicyclischen Arylrest bedeutet,

alkylen eine unverzweigte oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette bis zu 6 Kohlenstoffatomen ist und B einen basischen Stickstoff enthaltenden Rest bedeutet, und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditions- oder quaternäre Ammoniumsalze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y ein Schwefelatom ist.
3. Verbindung nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Z die Carbonylgruppe ist.
4. Verbindung nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Z die Gruppierung



ist.

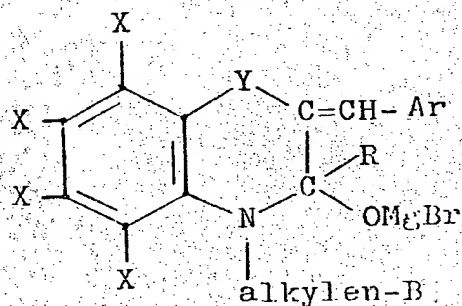
5. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R' ein Wasserstoffatom ist.
6. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R' die Phenylgruppe ist.
7. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R' ein Alkylrest bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Aralkylrest bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist.
8. Verbindung nach /einem der/ Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Ar die Phenyl-, Pyridiyl-, Thienyl-, Furyl-



oder Naphthylgruppe oder ein X-substituierter Phenyl- oder Alkylendioxyphenylrest ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass B die Amino-, Piperidino-, Homopiperidino-2-, 3- oder 4-Piperidyl-, Pyrrolidino-, 2- oder 3-Pyrrolidyl-, Morpholino-, Thiamorpholino- oder Piperazinogruppe oder ein (Niederalkyl)-amino-, Di-(niederalkyl)-amino-, (Hydroxy-niederalkyl)-amino-, (Hydroxy-niederalkyl)-(niederalkyl)-amino-, Di-(hydroxy-niederalkyl)-amino-, Phenyl-(niederalkyl)-amino-, N-(Phenyl-niederalkyl)-N-(niederalkyl)-amino-, (Niederalkyl)-piperidino-, Di-(niederalkyl)-piperidino-, (Niederalkoxy)-piperidino-, 2-, 3- oder 4-(N-Niederalkyl-piperidyl)-, (Niederalkyl)-pyrrolidino-, Di-(niederalkyl)-pyrrolidino-, (Niederalkoxy)-pyrrolidino-, 2- oder 3-(N-niederalkyl-pyrrolidyl)-, (Niederalkyl)-morpholino-, Di-(niederalkyl)-morpholino-, (Niederalkoxy)-morpholino-, (Niederalkyl)-thiamorpholino-, Di-(niederalkyl)-thiamorpholino-, (Niederalkoxy)-thiamorpholino-, 4-R-substituierter-Piperazino-, Di-(niederalkyl)-amino-(niederalkyl)-piperazyl-, (Niederalkyl)-piperazino-, Di-(niederalkyl)-piperazino- oder ein (Niederalkoxy)-piperazinorest ist, wobei die Niederalkyl- oder substituierten Niederalkylreste bis zu 6 Kohlenstoffatome besitzen.
10. 2-Acetyl-4-(2-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin.

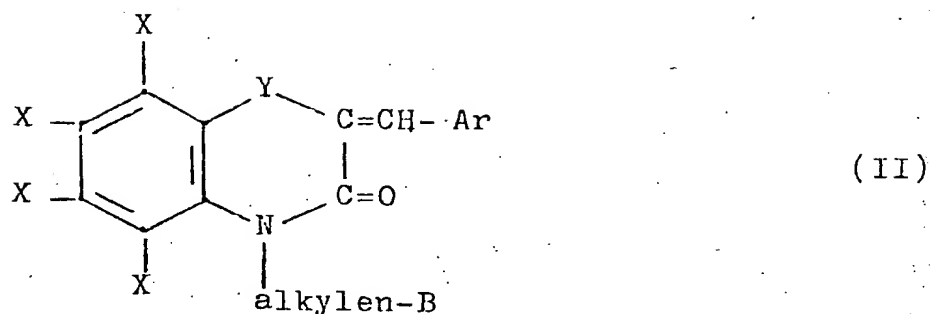
11. 2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-1,4-benzothiazin.
12. 4-(2-Dimethylaminopropyl)- $\alpha$ -methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol.
13. 4-(2-Dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-2-methanol.
14. 2-Acetyl-3,4-dihydro-4-(3-morpholinopropyl)-3-phenyl-2H-1,4-benzothiazin.
15. 2-Benzoyl-4-(2-dimethylaminoäthyl)-3,4-dihydro-3-phenyl-1,4-benzothiazin.
16. Verbindung der allgemeinen Formel



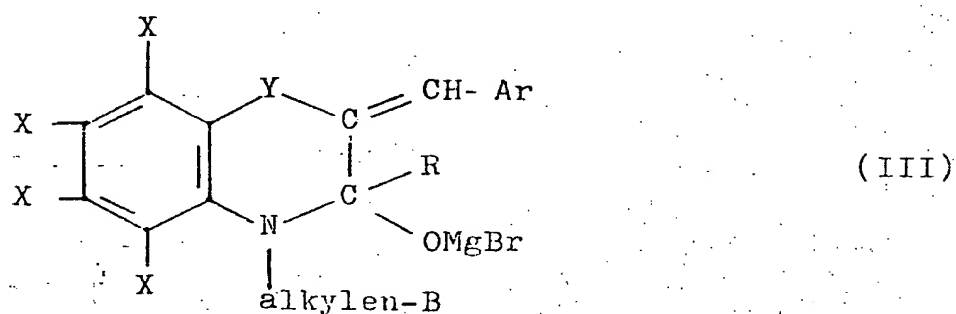
(III)

in der X, Y, R, Ar und alkylen-B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem Alkyl- oder Aralkyl-magnesiumhalogenid umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung



mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung behandelt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man anstelle von Aralkyl-magnesiumhalogenid ein Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-lithium verwendet.
19. Verwendung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 15 zusammen mit üblichen Trägerstoffen und/oder Lösungs- oder Suspensionsmitteln als Arzneimittel.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**